

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE · FACULTÉ DE MÉDECINE
CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE
Directeur : Professeur E.-B. Streiff

Problèmes immunologiques
dans les
greffes de la cornée

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine de
l'Université de Lausanne pour l'obtention du grade de
docteur en médecine

par

DANIEL M. SHAPIRO A. B., M. A.

médecin diplômé de l'Etat de New-Jersey
originaire de New-York (Etats-Unis)

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

Multi-Office - Lausanne

1957

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE · FACULTÉ DE MÉDECINE
CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE
Directeur: Professeur E.-B. Streiff

Problèmes immunologiques
dans les
greffes de la cornée

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine de
l'Université de Lausanne pour l'obtention du grade de
docteur en médecine

par

DANIEL M. SHAPIRO, A. B., M. A.

médecin diplômé de l'Etat de New-Jersey
originaire de New-York (Etats-Unis)

Multi-Office · Lausanne

1957

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE
FACULTÉ DE MEDECINE

Le Conseil de la faculté de médecine de l'Université de Lausanne, après avoir pris connaissance des rapports favorables de MM. les professeurs

Bernardo STREIFF et Alfred FLEISCH

et sans se prononcer sur les opinions du candidat, autorise l'impression de la thèse intitulée :

**Problèmes immunologiques dans les
greffes de la cornée**

présentée par Monsieur

Daniel M. SHAPIRO

pour l'obtention du grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Lausanne, le 20 juillet 1957.

Le Doyen :

Prof. M. Vulliet

A mon père, dont les conseils et l'expérience
ont toujours été pour moi une source
d'encouragement.

A notre directeur de thèse, Monsieur le Professeur
E. B. Streiff, Professeur de la chaire d'ophtalmologie
à l'Université de Lausanne, nous désirons exprimer
humblement notre gratitude, non seulement pour l'aide
qu'il nous a apportée dans la réalisation de ce travail,
mais aussi pour ses encouragements, son amabilité et sa
grande compétence.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Le Docteur Jean-François Cuendet, chef de la Recherche scientifique à l'Hôpital ophtalmique de Lausanne, fut toujours prêt à nous aider dans toute la mesure de ses moyens : nous lui en sommes infiniment reconnaissants.

I. INTRODUCTION

Le regain d'intérêt manifesté récemment pour les greffes de la cornée, pose au chirurgien oculiste un certain nombre de questions et de problèmes nouveaux.

C'est un fait que les greffes de tissu cornéen sont les seuls types d'homogreffes qui aient été pratiqués avec succès, succès d'ailleurs révisible dans une certaine mesure. En ce qui concerne le choix de leur cas, les oculistes ont établi des règles plus ou moins strictes et ils tendent, d'une façon générale, à éliminer les cas qui n'ont que peu de chance de réussite.

La question essentielle qui se pose lors des opérations de greffes de la cornée est la suivante : pourquoi, étant donné un certain ensemble de conditions précises, une greffe réussit quand une autre échoue. On a proposé une foule d'explications, et toutes les phases de la médecine opératoire, de la préparation des soins post-opératoires, ont été incriminées tour à tour.

Ce qui ressort d'un examen attentif de toutes les raisons fournies pour expliquer ces réussites ou ces échecs, c'est qu'il n'y a peut-être pas qu'une seule raison à la réussite des homogreffes de tissu cornéen, mais que la rencontre de quelques circonstances fortuites contribue au succès dans ce cas, alors qu'il y a échec dans les tentatives de faire des homogreffes d'autres tissus.

MEDAWAR (27) en 1948, a fort bien résumé ces différentes possibilités comme suit :

- 1) Le "dosage" de tissu cornéen étranger transplanté peut être trop petit, de telle sorte qu'il ne soit pas suffisant pour amener une réaction mérotique dans l'hôte insuffisamment immunisé.
- 2) L'immunisation étant très faible, s'il y a réaction nécrotisante celle-ci est tardive et lente.
- 3) Les homogreffes de la cornée occupent une position privilégiée : elles ne peuvent pas provoquer de réaction immunologique, même si elles devaient subir une réaction provoquée par le tissu hôte.
- 4) Les homogreffes sont dans une position privilégiée en un autre sens encore :

elles ne peuvent succomber à une réaction immunologique même si elles pouvaient en provoquer une.

- 5) La cornée comme telle, à l'encontre de la peau et de presque tous les autres tissus, ne peut pas provoquer d'antigènes, étant incapable de produire une réaction immunologique de transplantation.

Il est certain que lorsqu'on cherche à expliquer les phénomènes de survivance des homogreffes de cornées il vaut mieux adapter à ces explications des concepts biologiques déjà existants, plutôt que d'essayer d'expliquer cette survivance par un système de concepts entièrement neufs.

C'est en ayant ceci bien présent à l'esprit que l'auteur entreprit ce travail pour tenter d'examiner à fond les possibilités présentées par Medawar.

Le travail initial fut fait avec des greffes perforantes partielles (homogreffes) sur le lapin. Malheureusement, il est difficile d'éviter les infections chez cet animal : ces infections ont d'ailleurs énormément compliqué les résultats de nos expériences.

BABEL et BOURQUIN, (6,7), en 1952, ont présenté une technique de greffe de cornée intralamellaire (sur le lapin) qui résout, dans une large mesure, le problème de l'infection; elle a, en plus, l'avantage d'être très simple à pratiquer, contrairement à la greffe perforante partielle qui, chez le lapin, est rendue plus difficile encore, à cause de la minceur de sa cornée par rapport à celle d'une cornée humaine.

Il faut admettre au départ que cette technique place le greffon dans des conditions entièrement nouvelles, entouré comme il l'est par le parenchyme de l'hôte. D'une part, le but de notre recherche était naturellement d'obtenir une greffe claire, mais d'autre part, il était aussi de voir si une réaction immunologique était amenée. Sur ce point, la greffe intralamellaire faisait admirablement bien l'affaire. Cette étude posait plusieurs problèmes :

- 1) quelle est la nature de la réaction des greffes qui n'ont pas réussi ?
- 2) quelle partie de la cornée (ou toute la cornée) constitue l'agent excitant s'il s'agit d'une greffe humaine ? produit une réaction immunologique ?
- 3) comment pouvons-nous éliminer cette réaction ?

Un essai pour réduire ainsi le problème à sa plus simple expression, aboutit inévitablement à une simplification excessive. Du fait que toute la présente étude a été entreprise sur le lapin, et que le greffon est placé dans une position particulière, il est impossible de trop généraliser. Néanmoins, les résultats des expériences fournies par le lapin, et leur statistique, correspondent fort bien aux découvertes

cliniques déjà existantes sur les greffes de la cornée humaine.

Disons, pour terminer, que chacune des réponses données à ces problèmes soulève d'autres questions, point de départ pour de nouvelles recherches.

II. HISTORIQUE

Les découvertes de FILATOV (14 et 15) montrant que l'utilisation du greffon de cadavre était chose faisable, ont grandement élargi le champ des greffes de cornée.

FILATOV présente une longue liste de cas opérés avec toutes ses techniques opératoires, le choix des cas, et les complications post-opératoires.

FILATOV croyait (16 et 18) que le fait de laisser reposer la cornée pendant 1 à 3 jours à une basse température, augmentait certainement les chances d'obtenir une greffe transparente; il était persuadé que, grâce à cette méthode, l'on évitait, ou en tous cas l'on diminuait, la spécificité des tissus.

Dans son livre "KERATOPLASTY", R. Townley-Patton (31) résume comme suit la méthode d'utilisation du greffon, couramment employée :

- 1) Tout le monde est d'accord pour affirmer que le greffon devrait être prélevé aussitôt qu'on le peut, en fait si possible dans la première heure après le décès.
- 2) De préférence, le tissu devrait être rapidement utilisé; le délai maximum d'utilisation étant de 2 à 3 jours.
- 3) La température idéale pour la conservation du tissu doit être de quelques degrés au-dessus de zéro.
- 4) La cornée est couramment conservée comme suit :
 - a) suspendue par son nerf optique dans une atmosphère humide (oeil entier).
 - b) verticalement, sur une gaze imbibée de solution physiologique ou de mer-thiolate (oeil entier)
 - c) dans de la paraffine liquide (cornée seule), dans un réfrigérateur aux environs de 4 degrés C.

D'autres opérateurs ont utilisé des greffons qui avaient été conservés grâce à diverses méthodes.

Arruga (2) a conservé ses cornées 4 jours (1941); il a utilisé également des cornées conservées dans du formol.

MORONE (28) soutient que l'activité respiratoire de la cornée continue pendant 13 jours encore. SEDAN-BAUBY (34) et ses collègues ont étudié les changements qui se sont produits dans des yeux de chiens énucléés, conservés dans des milieux di-

vers : dans une atmosphère humide, dans le propre sang citraté de l'animal, et dans de l'huile de paraffine. Ces yeux furent réfrigérés pendant des périodes de 1 à 9 jours, à 1 degré C. Les lésions de la cornée qui se développèrent étaient, dans tous les cas, caractérisées par une dégénérescence cellulaire prénécrotique et par une dégénérescence sous forme de petites bulles qui coïncidaient avec la nécrose et la disparition totale des cellules vivantes. La structure des tissus conjonctifs demeurait intacte. En ce qui concerne les yeux conservés dans le sang citraté de l'animal, une grave desquamation de l'épithélium se manifesta, alors que sa couche de base demeurait en place. Quant à ceux conservés dans la paraffine, leur épithélium est demeuré en place, la desquamation étant manifestement retardée. Cependant, les cellules ne survécurent pas longtemps.

PAUFIQUE, SOURDILLE et OFFRET (32), affirment que des yeux conservés dans une atmosphère humide, restent utilisables pendant 5 jours au moins (c'est-à-dire 2 jours de plus que les tissus cornéens conservés selon d'autres techniques). Ils affirment aussi que, au microscope, la cornée reste normale pour une semaine au moins, avec cette technique.

1) Pourcentage de réussite

En dépit des nombreuses variations dans les méthodes de conservation, et de la variété des diverses techniques opératoires, il est significatif que, étant donné tous les cas de kératoplastie perforante partielle les résultats obtenus sont, du point de vue statistique, très semblables.

En 1946, OWENS (30) et ses collègues firent un tour d'horizon de quelques très importants hôpitaux ophtalmique des Etats-Unis, hôpitaux où la **kératoplastie** était couramment pratiquée. (Ce tour d'horizon comprenait des villes telles que Boston, New Haven, New York, etc.)

Ils étudièrent plus de 400 cas. Aucun de ces cas n'ayant été éliminé, ce tour d'horizon concerne des greffes de cornées faites sans le "choix des cas" ce qui complique les statistiques. Leur critère de réussite était la transparence du greffon anatomiquement parlant. Pour l'ensemble des cas, voici ce qu'on obtient : dans 36,5 % le greffon reste clair; il devient partiellement ou complètement trouble dans les 63,5 % qui restent.

Une seconde greffe pratiquée sur un oeil ayant déjà été opéré une première fois, resta claire dans 21,2 % des cas. Lors d'une troisième opération, toujours sur le même oeil, la greffe resta claire dans 1 cas seulement sur les 11 qui avaient subi cette opération.

Les résultats de la première série d'opérations, c'est-à-dire des yeux opérés pour la première fois, sont très proches de ceux cités par PAUFIQUE et ses collègues (31), dans leur ouvrage paru en 1948 ; ils ont trouvé que 36,7 % des yeux opérés pour la première fois ont donné un résultat satisfaisant : une cornée claire.

Ces observations de Paufigue avaient porté sur 117 cas auxquels il avait joint 114 cas de FRANCESCHETTI de Genève, et il s'agit toujours, bien entendu, de résultats anatomiques. Malheureusement, PAUFIQUE et ses collègues n'ont pas établi de statistiques pour les yeux opérés une seconde ou une troisième fois ; cependant, étant donné que les statistiques établies pour les yeux opérés une 1ère fois concordent presque dans les deux séries des cas (36,5 % de réussite dans la série américaine, et 36,7 % dans la série franco-suisse) on pourrait logiquement affirmer que le reste des statistiques présentées par OWENS sont correctes et les admettre.

Ces statistiques ne contredisent en aucune manière l'opinion de Franceschetti qui croit qu'il faut tenter une 2ème, une 3ème ou une 4ème greffe, et qui a obtenu des greffes claires après de multiples opérations; les statistiques semblent montrer seulement que les chances de succès diminuent d'autant.

2. Choix d'un cas.

L'expression plutôt générale de "choix d'un cas" et les rapports qu'elle peut avoir avec la réussite ou l'échec des greffes de cornée, exige un examen plus attentif. En général, les principes de la sélection des cas jouissent d'une large approbation; certaines règles générales ont évolué à mesure que les rapports sur les réussites et les échecs des greffes de cornée se sont multipliés. Un autre facteur, la "maladie du greffon" doit être pris en considération; en effet, on admet généralement que cette réaction est d'ordre immunologique.

FRANCESCHETTI et BIETTI entre autres, considèrent que c'est dans les cas de dégénérescences primaires de la cornée, les keratocônes ainsi que les leucomes qui suivent les keratites discoïdes, que les greffes de cornée donnent les résultats les plus satisfaisants.

OWENS déclare que ce sont les keratocônes qui, selon les statistiques offrent les meilleures conditions de réussite. En même temps, il mentionne 10 cas de dystrophie de Fuchs comme des échecs. PAUFIQUE et ses collaborateurs déclarent grave le pronostic de la dystrophie de Fuchs, à cause de la tendance qu'a la

dystrophie d'envahir le greffon quelques semaines après l'opération. Tout le monde s'accorde à dire que dans les cas de kératite interstitielle luétique, le pronostic est bon, pourvu que l'intervention chirurgicale soit renvoyée à quelque temps après la guérison.

OWENS et ses collaborateurs rapportent que dans les cas de kératite interstitielle (luétiques) il se produit une amélioration certaine de l'affection après une kératoplastie perforante partielle.

PATTON confirme également ces constatations, bien qu'il trouve nécessaire d'effectuer le plus souvent une seconde ou une troisième greffe, à cause de l'invasion des vaisseaux sanguins.

FRANCESCHETTI et BISCHLER incluent les keratites scrofuleuses dans la catégorie présentant presque 100% de chances de réussite. La perspective est aussi prometteuse dans cette condition, écrivent-ils, que dans la dégénérescence de la cornée, à cause de la nature individuelle du tissu cornéen qui demeure intact en dépit des changements.

D'une façon générale, le pronostic pour la keratoplastie est défavorable dans les cas de traumatismes étendus, spécialement ceux dus à des brûlures par produits chimiques.

CASTROVIEJO, en 1946, mentionne, comme étant défavorables à la greffe, les opacités étendues de la cornée résultant de blessures causées par une explosion. Il déclare qu'une greffe de cornée devient inévitablement opaque dans les cas d'opacité étendue de la cornée avec une vascularisation superficielle du type pannus.

Dans une série de 8 cas de brûlures chimiques, à l'hôpital ophtalmique de Lausanne, entre 1946 et 1956, 2 greffes sur 8 ont pu être qualifiées de réussite anatomiquement parlant. L'un des cas de réussite a eu une vision de 0,2 en dépit d'une légère opacification, alors que l'autre greffe fut parfaitement claire. Dans quelques-uns de ces cas, des greffes furent faites plus d'une fois sur le même oeil, sans qu'aucune amélioration, soit de la vue, soit de résultats anatomiques, ne survint.

Cités par PAUFIQUE, les résultats d'ELSCHING, dans les cas de traumatisme de la cornée dus à des brûlures ne donnent que 20% de réussite. Par contre, 73% des cas de keratite interstitielle sont des réussites.

TUDOR THOMAS, cité également par PAUFIQUE, a obtenu un pourcentage de 28 % de greffes claires dans des cas de brûlures chimiques, avec une vision de 0,2 ou plus. Ces statistiques correspondent très bien avec les statistiques et les constatations déjà signalées.

3. Maladies du greffon

La "maladie du greffon" est fort bien décrite par PAUFIQUE et ses collaborateurs dans leur ouvrage paru en 1948. Ils comprennent, dans leur classification, tous les accidents dus à la nécrose et à l'opacification du greffon pour lesquels on ne trouve aucune cause clinique.

Ils considèrent comme maladie du greffon 3 catégories d'accidents :

- a) la nécrose précoce (avant le 10^{ème} jour)
- b) l'opacification dès la 3^{ème} semaine
- c) l'opacification tardive.

La nécrose précoce est rare. C'est une nécrose où il y a mort des cellules du greffon, des transformations basophilique du noyau, et homogénéisation du parenchyme. Un fait remarquable est à noter dans cette nécrose : elle est complètement aseptique. L'opacification de la 3^{ème} semaine survient généralement de la même manière, et subit la même évolution. Les auteurs ne connaissent aucune explication pathologique de cette modification. Le trouble qui frappe le greffon est brutal et survient en 24 ou 48 heures. Il peut être total ou partiel. Lorsqu'il est total, il provoque une activité vasculaire très importante, qui commence près du siège du greffon. Les auteurs avancent l'hypothèse qu'il pourrait être de nature allergique et citent, comme preuve à l'appui, le fait suivant : un fragment de cornée prélevé lors d'une 4^{ème} greffe sur le même oeil, présente un envahissement des vaisseaux du parenchyme; autour des vaisseaux on trouve un infiltrat leucocytaire, à prédominance éosinophile. C'est cette prédominance éosinophile qui présente de l'intérêt; les auteurs se demandent si, oui ou non, elle correspond à une manifestation allergique.

Dans l'opacification tardive, il y a forte infiltration de vaisseaux du parenchyme, avec envahissement du greffon par les tissus pathologiques qui l'entourent. Le parenchyme est complètement désorganisé par les vaisseaux, les cellules et les fibroblastes; il s'agit de l'envahissement du greffon par l'hôte.

En résumé, pour les auteurs, la cause de la nécrose précoce est une allergie locale; celle de l'opacification secondaire une réaction toxique, et celle de l'opacification tardive, l'envahissement du greffon.

4. Grefe intralamellaire.

Le présent travail utilise le principe de la technique créée par BABEL et BOURQUIN et décrite par eux dans leur ouvrage, technique qui consiste en hétérogreffes pratiquées sur l'oeil du lapin. L'opération consiste à inciser la cornée au limbe, et à former, par clivage avec une spatule, une poche dans le parenchyme de la cornée. Ils introduisent dans cette poche des fragments de cornée pris sur différentes espèces animales telles que le porc, le cheval, et également l'homme; il s'agit donc d'hétérogreffes. Ils assimilèrent cette technique à une culture in vivo. Grâce à cette méthode, ils évitèrent, dans une large mesure, les problèmes de l'infection qui ne font que s'accroître lorsqu'on fait des expériences sur le lapin. Ils obtinrent toujours (excepté dans 3 cas) des greffons clairs quand un oeil seul avait été greffé. Il n'y eut pas d'expulsion du greffon, pas d'infection; l'oeil restait toujours calme et ne manifesta aucune réaction sérieuse. La tolérance de ces tissus hétérogènes ne fut pas l'apanage d'une seule série; les greffons demeurèrent clairs (durée la plus longue : 6 mois; moyenne de 3 mois et demi à 6 mois). En ce qui concerne l'étude histologique, la cornée transplantée ne subit aucune inflammation due soit à une infiltration des cellules, soit à une néoformation des vaisseaux. Il n'y eut pas non plus de modification de l'endothélium. Par contre, l'épithélium de la cornée greffée subit, lui, des modifications; dans la plupart des cas, il proliféra et donna naissance, dans l'hôte, à d'importants amas de cellules. Dans les cas d'échecs, la réaction commença entre le 5ème et le 12ème jour; elle était caractérisée par un petit pannus "en épaulette" avec trouble de la cornée. Chez tous les animaux, sauf un, greffés aux deux yeux, les greffons devinrent opaques. Toutes les greffes étaient des hétérogreffes et la seconde greffe avait été faite 2, 3, ou 4 semaines après la première.

A une exception près, tous les greffons introduits dans le second oeil devinrent opaques, la réaction commençant entre le 5ème et le 10ème jour. Dans tous les cas sauf un, la seconde greffe provenait d'une espèce différente de la première. Ces cas eurent une évolution et une apparence semblable à celles du premier oeil dont les greffons furent mal tolérés.

Il est intéressant de remarquer qu'aucun des greffons qui étaient demeurés clairs jusqu'à la seconde opération, ne se troubla par la suite lorsque l'autre oeil fut greffé à son tour, bien que cette seconde greffe devînt pour ainsi dire complètement opaque et qu'elle fut accompagnée, en plus, d'une infiltration des vaisseaux sanguins, etc ...

L'examen histologique des cornées montra des changements semblables à ceux des greffons mal tolérés dans leur ensemble; il montra en particulier que la réaction est prononcée dans la région de l'hôte (infiltration et vascularisation), mais que le greffon ne prend que peu de part à son développement.

A la même époque, CHOYCE (13) établit une autre technique, assez semblable à celle de BABEL et BOURQUIN, qui lui permit également de pratiquer des hétéro-greffes sur des yeux de lapins. Il ne pratiqua jamais de greffes bilatérales. Une chose qui est intéressante à remarquer dans ces séries de greffes, c'est que chaque partie des hétérogreffes fut remplacée par les cellules de l'hôte : épithélium, corpuscules cornéens, nerfs, sans que la transparence de toute la cornée ne soit altérée.

EXPERIENCES PERSONNELLES

III. MATERIEL ET METHODES

On a utilisé des lapins domestiques adultes des 2 sexes, pesant entre 2,5 et 3,5 kgs. On a cherché à ne pas utiliser comme greffon une cornée provenant d'un lapin qui faisait partie de la même portée que celui qui servait d'hôte. L'alimentation et les conditions physiques furent les mêmes pour tous les animaux. L'anesthésique employé était toujours l'éther, et les animaux étaient toujours profondément endormis avant le commencement de l'intervention chirurgicale.

A la différence de Babel-Bourquin et Choyce, nous avons donc fait des homogreffes.

1) Technique.

Une incision fut pratiquée dans la cornée, sur $\frac{1}{3}$ de son épaisseur environ, à 3 mm. du limbe, sur une longueur de 2 mm. environ, ceci à l'aide d'un scarificateur. On introduisit ensuite une spatule arrondie dans cette incision et, sans déplacer la lame, on pratiqua une incision horizontale dans le parenchyme de la cornée. Une poche de 5 mm. de diamètre fut ainsi faite, son ouverture était de 2 mm. environ, et retenait ainsi le greffon sans l'aide de points de suture. Il n'y eut pas d'expulsion du greffon, et en aucun cas la cornée ne fut perforée par la spatule pendant l'incision du parenchyme.

Le greffon fut fourni par un lapin non opéré, dont l'oeil soigneusement énucléé pour éviter un endommagement de l'épithélium, avait été prélevé juste avant l'opération. L'espace de temps entre l'énucléation et l'implantation dans l'hôte, était en moyenne, de 5 minutes.

L'oeil énucléé avait été épinglé sur une feuille de liège; on prépara le lapin qui servait d'hôte, on pratiqua l'incision et on forma la poche; ensuite la cornée-greffon fut prélevée sur l'oeil. Des fragments de cornée ayant environ en moyenne 4 mm sur 2, furent introduits dans la poche de l'hôte.

L'épithélium fut toujours placé en avant, par rapport à l'épithélium de l'hôte; on prit garde aussi de ne pas comprimer ou plier le greffon.

Le traitement post-opératoire consistait à introduire chaque jour dans l'oeil de la pommade d'Achromycine à 3%. En suivant cette technique nous n'avons pas eu d'infection, bien qu'une kératite superficielle se développât dans quelques-uns de nos cas; elle dura en moyenne 3 jours.

Les greffes perforantes utilisées dans notre première série, exigèrent une tréphine de Franceschetti, de 5 mm., et une suture cornéenne continue de : 12 à 4, 4 à 10, 10 à 8, 8 à 2, 2 à 12, d'après Babel.

Dans une série d'expériences, on fit l'ablation à la fois de l'épithélium et de l'endothélium, où on introduisit de l'épithélium seul. Pour enlever l'épithélium on gratta vigoureusement la cornée in situ avec un scarificateur *. L'endothélium fut enlevé à l'aide d'une spatule arrondie. Pour une greffe de l'épithélium celui-ci fut enlevé selon la technique habituelle utilisée lorsqu'on enlève une greffe lamellaire. A cet effet, un cercle de 5,5 mm. de pourtour fut tracé avec la tréphine de Franceschetti; les bords furent alors disséqués obliquement avec un scarificateur, en suivant le contour préalablement tracé, jusqu'à ce qu'une greffe lamellaire complète de l'épithélium soit ainsi détachée.

Des soins et des observations eurent lieu quotidiennement pendant 15 jours, puis, par la suite, à intervalles réguliers.

A l'exception de quelques lapins, qui moururent durant l'anesthésie, ou de ceux que l'on a tués après leur avoir enlevé les yeux pour des études histologiques, tous sont encore vivants.

* jusqu'à ce que la cornée entière prenne uniformément la fluorescéine.

IV. RESULTATS

1. Généralités.

Le résultat le plus frappant et le plus immédiat fut l'absence presque complète d'inflammation ou d'infection chez l'hôte lorsqu'on a utilisé la greffe intralamellaire. Ainsi, nous avons là une entière confirmation des résultats des expériences de BABEL et BOURQUIN; nous pouvons clairement affirmer que cette technique est une manière de procéder tout à fait logique pour démontrer par l'expérience, certains éléments du problème des greffes de cornée.

Les résultats que nous avons obtenus avec cette technique étaient toujours uniformes, et dans chaque série donnée tous les résultats, sans exception, étaient prévisibles.

2. Grefe d'un seul oeil.

Dans notre première série, (5 animaux) nous n'avons pratiqué la greffe intralamellaire que sur un seul oeil. Aucun de nos cas ne présenta de réaction inflammatoire, les yeux restèrent calmes, et il n'y eut pas d'expulsion du greffon. Dans les 2 premiers jours, quelques animaux présentèrent un léger gonflement ou turgescence du greffon lui-même, mais il n'y eut pas de réaction de la part de l'hôte, ni de néo-formation de vaisseaux sanguins. Il n'y eut pas non plus de suppuration, de blépharo-spasme, de photophobie, ni aucun signe d'inflammation. Le second oeil, celui qui n'avait pas été opéré, ne manifesta aucun changement

Au bout de quelques semaines, il était pratiquement impossible de distinguer microscopiquement où exactement le greffon avait été placé; et au bout de 6 mois, il n'y avait pas non plus de dégénérescence, ou d'autres changements manifestes dans l'hôte; la cornée semblait être parfaitement homogène.

3. Second oeil opéré dans des laps de temps différents après la première greffe.

Dans la 2ème série de cas, (5 animaux) le 2ème oeil fut opéré dans des laps de temps différents après le premier (de 5 jours à 3 semaines) selon la technique de la greffe intralamellaire en utilisant toute l'épaisseur de la cornée. Aucun de ces cas ne manifesta de réaction, à l'exception, comme on l'a déjà noté pour les opérations à un oeil seulement, d'un gonflement occasionnel du greffon pendant les 2 ou 3 premiers jours, qui suivirent l'opération. Le premier oeil opéré ne manifesta jamais de réaction; quant au second oeil, les réactions initiales ou ultérieures ne dépassèrent jamais en importance celles notées précédemment;

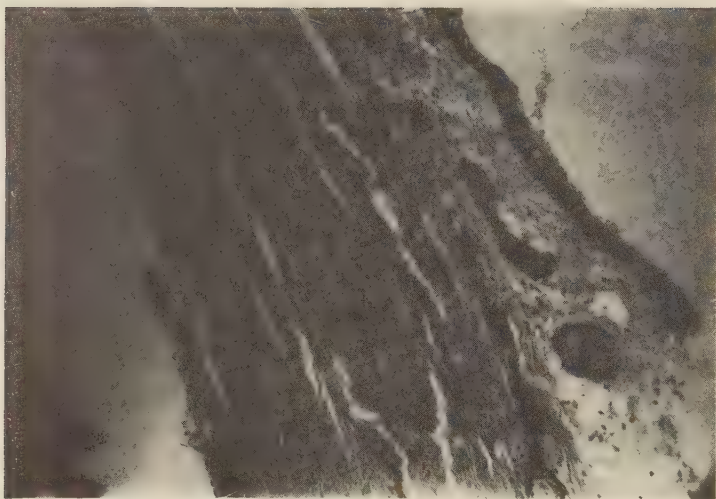
il y eut pourtant une exception : chez l'un des animaux où la 2ème greffe avait été faite 5 jours après la première, le second oeil opéré fut au bout de 3 mois légèrement voilé au siège du greffon. Mais il n'y eut jamais cependant de néo-formation de vaisseaux, et l'oeil ne s'opacifia pas, au sens habituel du terme.

4. Opération simultanée des 2 yeux.

Dans la troisième série de cas (5 animaux), les deux yeux furent opérés simultanément, c'est-à-dire que l'on fit 2 greffes intralamellaires en même temps, une à chaque oeil. Dans tous ces cas, les yeux restèrent calmes dans les 5 premiers jours; puis entre le 5ème et le 12ème jour (généralement le 6 ou 7ème jour) l'un des deux greffons se voila, se gonfla et des vaisseaux commencèrent à se former au limbe. Dans des laps de temps variables (ils allaient du 8ème au 15ème jour), l'autre oeil fut le siège du même phénomène, phénomène qui devint de plus en plus prononcé, jusqu'à la 3ème semaine. Puis le greffon s'éclaircit peu à peu; mais la néo-formation des vaisseaux se maintint, parfois même augmenta. Les réactions étaient plus ou moins violentes, selon les cas, et la quantité de vaisseaux nouvellement formés variait aussi. Dans tous les cas, les nouveaux vaisseaux venaient du limbe au greffon, et, au bout de 2 à 3 mois, ils étaient toujours là, quoiqu'ils se fussent oblitérés peu à peu. Dans plusieurs cas, il y eut, même après 4 ou 5 mois, des opacités dans le siège du greffon. A partir du 3ème mois, une forte pigmentation, brun-noir, se manifesta au limbe et dans ses environs, le long de l'incision, et se propageant jusqu'au greffon.

4a. Résultats histologiques.

Les coupes histologiques faites sur des greffes intralamellaires bilatérales utilisant toute l'épaisseur de la cornée, montrent une nécrose complète de la structure du greffon. Il ne reste, au siège du greffon, qu'un net épaissement de la cornée, mais il ne reste manifestement rien de la morphologie du greffon. On remarque la présence d'un grand nombre de vaisseaux dans le parenchyme et dans l'épithélium; quelques-uns de ces vaisseaux sont remplis de corpuscules sanguins, signe qu'ils ne sont pas obstrués. Le parenchyme lui-même est désorganisé, (plus ou moins selon les cas), ceci explique l'apparence voilée macroscopiquement visible. Le parenchyme présente aussi une infiltration leucocytaire, mais par notre technique de coloration l'on ne peut affirmer avec certitude si elle contient des éosinophiles ou non.



Greffe intralamellaire simultanée des 2 yeux. Greffon utilisant toute l'épaisseur de la cornée.

5.

On fit les mêmes greffes intralamellaires (les deux yeux en même temps chez 5 animaux), mais cette fois en grattant soigneusement l'épithélium comme indiqué sous "Matières et méthodes"; il n'y eut alors absolument aucune réaction chez nos lapins. Au bout de 15 à 20 jours, il était impossible de voir qu'une greffe avait été faite. Il n'y eut ni gonflement, ni turgescence du greffon; et l'on n'observa même pas cette réaction initiale qui se produisit parfois pendant 2 à 3 jours dans les cas où un oeil seulement avait été greffé.

5a.

Les coupes microscopiques ne montrèrent aucune trace de greffe. On ne constata pas non plus d'épaississement de la cornée, d'infiltration de vaisseaux, de changement dans l'organisation du parenchyme. En bref, il n'y eut donc apparemment aucune trace de réaction quelle qu'elle soit.



Greffe intralamellaire simultanée des 2 yeux. Epithélium gratté; seuls restent le parenchyme et l'endothélium.

6. Diverses autres techniques et leurs résultats.

Deux morceaux de cornée ont été placés dans le même oeil, séparés par un pont de parenchyme cornéen de l'hôte (3 animaux). Il ne se produisit pas plus de réaction que si un seul morceau de cornée avait été placé dans l'oeil. Pour se rendre compte si par hasard le trauma opératoire était responsable, soit de la formation des vaisseaux, soit des opacifications, on fit une incision, ou une poche dans un oeil seulement, puis un morceau de cornée fut greffé dans l'autre oeil de la manière habituelle. (3 animaux). On ne nota aucune réaction. On effectua une greffe dans les deux yeux au même moment, et, tous les 2 jours pendant une semaine, on fit des injections sous-conjonctivales de cortisone; ceci élimina la réaction initiale (2 animaux). Au bout d'une semaine, on cessa les injections. Le 18ème jour après l'opération, on observa une néo-formation vasculaire et une opacification qui, à partir de ce moment, suivit l'évolution déjà signalée auparavant à propos des greffes bilatérales.

Les greffes de l'épithélium seul (avec une toute petite quantité de parenchyme) suivirent aussi le même processus que les greffes utilisant toute l'épaisseur de la

cornée : c'est-à-dire une réaction le 6ème jour, opacification et néo-formation vasculaire. Les greffes du parenchyme seul ne manifestèrent aucune réaction, c'est-à-dire qu'elles se comportèrent comme les greffes du parenchyme et de l'endothélium (3 animaux).

Dans les cas où une seconde greffe fut faite sur un oeil déjà greffé 5 jours auparavant, il se produisit une réaction semblable à celle notée lorsqu'il s'agissait de greffes bilatérales. La seule différence fut le rapide éclaircissement de l'opacité, l'obstruction des vaisseaux sanguins et l'éclaircissement général de la cornée ayant subi la greffe.

7. Greffes pénétrantes partielles.

Dans les séries de greffes pénétrantes partielles, (10 animaux) où l'épithélium avait été gratté, il se produisit un gonflement du greffon qui alla jusqu'à doubler sa dimension normale : cependant lorsqu'on avait greffé à la fois l'endothélium et l'épithélium, le greffon se gonfla jusqu'à atteindre 15 à 30 fois son volume normal et il fut rapidement expulsé au bout de 2 jours environ. Les greffes où ni l'épithélium, ni l'endothélium n'avaient été greffés, ne gonflèrent pas.

V. DISCUSSION

Il est évident que la technique employée pour nos expériences place le greffon dans une position très spéciale, anatomiquement et biologiquement parlant, position qu'il n'occupe certainement pas dans les greffes perforantes partielles normales. Il nous faut encore rappeler que tout le tissu auquel on avait affaire, que ce soit le tissu du greffon ou celui de l'hôte, était du tissu cornéen normal et sain.

1. Métabolisme.

La cornée, dans son état normal est avasculaire. L'épithélium et l'endothélium sont tous deux constamment baignés par des liquides : l'épithélium par les larmes et l'endothélium par l'humeur aqueuse. La cornée peut aussi utiliser l'oxygène de l'air pour son métabolisme, puisqu'on a trouvé que des blessures de l'épithélium cornéen d'yeux énucléés, se guérissaient (PATON p. 45). En ce qui concerne les caractéristiques particulières de perméabilité possédées par les surfaces de cornée, ADLER (1) suggère que la majorité des métabolites vient des capillaires. Si nous admettons cette explication du métabolisme de la cornée, en dépit de la position anatomiquement normale de nos greffes intralamellaires, en réalité, nous n'avons pas beaucoup modifié le tableau du point de vue physiologique par les conditions de nos expériences. De plus, alors qu'il est vrai que les greffons ont été placés en position intralamellaire, il y eut néanmoins (ceci à cause de l'incision plutôt large faite pour placer les greffons) formation d'une petite fistule, qui joua aussi son rôle dans l'échange du liquide et de l'oxygène dans le greffon; ceci particulièrement dans les cas où les greffons gonflèrent quelque peu durant le processus d'évolution. La cornée, il est vrai, peut utiliser l'oxygène de l'air pour son métabolisme, mais elle n'est pas entièrement dépendante de cette source. Lorsque les paupières sont closes, l'oxygène indispensable est obtenu grâce aux capillaires du limbe, par le moyen de l'humeur aqueuse.

2. Réactions dues à la technique opératoire.

Il est évident que la technique opératoire ne fut pas responsable des phénomènes observés plus haut, car on ne remarque aucune réaction lorsque l'opération fut faite sans implantation du greffon soit des deux côtés, ou d'un seul côté avec un greffon implanté dans l'autre oeil : cela signifie que les yeux restèrent absolument calmes, que la cornée ne se voila pas, et qu'il n'y eut absolument pas d'infiltration de vaisseaux sanguins. En résumé, nous ne pouvons accuser ni la

technique opératoire, ni la nouvelle position du greffon, d'avoir joué un rôle dans les réactions décrites plus haut.

3. Réactions dues à la greffe de cornée.

Avant de poursuivre la discussion des résultats de nos expériences, il est nécessaire de dire quelques mots sur les réactions que FILATOV (16) en 1935 et plus récemment LOHLEIN (24) en 1942, découvrirent dans les greffes de cornée.

FILATOV remarqua :

- 1) une réaction qui survint immédiatement après l'implantation, diminua ou disparut en quelques jours.
- 2) une réaction tardive, caractérisée par la rupture des petites bulles et une infiltration de vaisseaux sanguins, qui parfois diminua, ou parfois, au contraire, devint plus dense.

Les constatations de LOHLEIN concordaient en tous points avec celles de FILATOV. Il est clair qu'ils parlent tous deux des mêmes réactions décrites par PAUFIQUE et ses collaborateurs, et ceci constitue une nouvelle confirmation de la "maladie du greffon".

4. Greffes lamellaires unilatérales.

Dans la série de nos lapins opérés d'un oeil seulement, l'un ou l'autre lapin manifesta occasionnellement une réaction du 1er degré pendant les premières 24 heures. Elle était caractérisée principalement par la formation de petites bulles dans le greffon, et par un léger trouble des bords du greffon, dans l'hôte. Ces réactions s'éclaircirent en moyenne 2 jours après l'opération, et à partir de ce moment aucune autre réaction ne fut observée dans ces yeux.

Le greffon lui-même diminua progressivement à partir de son volume initial jusqu'à ce que l'on ne puisse plus retrouver trace de lui, excepté au siège de l'incision de la cornée faite pour séparer le parenchyme. Il n'y eut pas trace de pigmentation ou d'infiltration. La réaction initiale observée peut être fort probablement expliquée comme une allergie aspécifique locale du tissu, qui s'atténua au bout de quelques jours. Nous pouvons tirer la conclusion que, dans cette série, l'épithélium placé dans le parenchyme n'a donc pas une fonction purement irritative; c'est-à-dire que nous ne pouvons donner une explication satisfaisante des résultats en prenant simplement pour base un phénomène physique. Il faut souligner que, à l'exception de cette légère réaction du premier degré pendant 2 jours, les

yeux restèrent complètement calmes, le greffon clair; on ne remarqua ni macroscopiquement, ni au microscope d'infiltration de vaisseaux, et le greffon lui-même fut progressivement digéré par l'hôte.

5. Survivance ou remplacement du greffon.

La survivance ou la mort du greffon, est un aspect du problème des greffes de la cornée évidemment discuté et fort controversé. MAUMEE et KORNBLUTH (25) croient que le parenchyme, la membrane de Bowman et la membrane de Descemet ne sont pas remplacés, alors que tous les autres éléments cellulaires le sont bel et bien.

PATON, en fait, au chapitre 3 de son ouvrage "Keratoplasty", constate que l'épithélium tombe normalement du greffon avant, pendant ou juste après la greffe, mais qu'il est rapidement remplacé par l'épithélium de l'hôte. Quoiqu'aucune conclusion ne puisse être tirée sur la base du présent travail au sujet de la survivance ou de la mort du greffon, il faut cependant remarquer en passant que rien de la forme ou de la structure du greffon n'a pu être identifié dans nos coupes histologiques. La membrane de Bowman n'existe pas chez le lapin, mais nulle trace de l'épithélium, de la membrane de Descemet ou de l'endothélium n'était visible aussi bien dans les yeux qui présentèrent des réactions que dans ceux qui restèrent calmes. Quant au parenchyme, il n'est pas différenciable de celui de l'hôte. Ceci est en contradiction avec les observations faites par BABEL et BOURQUIN dans leurs séries d'hétérogreffes.

6. Greffes intralamellaires bilatérales et simultanées.

Lorsque les greffes furent faites simultanément aux 2 yeux, les réactions furent analogues à la seconde sorte de réactions citées par FILATOV, ou au second degré de la "maladie du greffon": c'est-à-dire turgescence progressive du greffon, infiltration de vaisseaux sanguins, gonflement du greffon, suivis de l'opacification du greffon. Par la suite, le greffon lui-même s'éclaircit peu à peu, mais les vaisseaux restèrent quoiqu'ils se fussent petit à petit vidés de sang. La réaction initiale chez le lapin eut lieu entre le 5ème et le 12ème jour; elle est tout à fait comparable à la réaction que BABEL et BOURQUIN observèrent dans leur série d'hétérogreffes sur les lapins, lors de la greffe du second oeil.

Il a été établi que des éléments réticulo-endothéliaux existent dans le parenchyme de la cornée. KRAWICZ, en 1947, est arrivé à la conclusion que les cellules stromales du parenchyme correspondent à des cellules migratrices errantes, en

état de repos. Par la présence de ces éléments R.E., il semble bien qu'il y ait des raisons d'attribuer à cette réaction le nom d'allergie. Il est vrai que la violence de cette réaction n'est pas tout à fait aussi prononcée que dans les réactions anaphylactiques, mais ceci est en rapport avec la faible circulation dans la cornée. Il faut aussi rappeler que le lapin ne réagit pas facilement à l'allergie et la réaction doit être généralement stimulée quand on fait des recherches sur l'allergie avec des lapins (MIESCHER)(26).

Il semble que les greffes de cornée soient dans une position privilégiée en ce sens qu'il n'y a qu'une faible circulation puisque la cornée est avasculaire : donc, les réactions provoquées sont moins violentes, la production des anti-corps étant affaiblie par suite de la stimulation diminuée des antigènes.

Le fait qu'il ne se produisit aucune réaction chez les lapins dont le second oeil avait été greffé 10 jours à 3 semaines après le premier oeil, tend seulement à prouver la faiblesse de la réaction antigène chez le lapin. Il faut cependant remarquer que les lapins greffés après 5 jours ne manifestèrent pour commencer aucune réaction, mais montrèrent un mois après, des altérations que l'on pourrait classer dans la catégorie des réactions du type 3 ou réactions tardives.

7. Traitement normal.

Aucun traitement local ne fut capable de diminuer la force de la réaction. Des injections sous-conjonctivales de cortisone retardèrent la formation de vaisseaux. Comme on le sait, la cortisone n'interrompt pas le cycle antigène-anticorps; elle ne fait que freiner les manifestations de la réaction.

Dans nos séries traitées à la cortisone, les injections furent arrêtées au bout d'une semaine. Dix-huit jours plus tard, on constata la néoformation des vaisseaux suivant le même processus, que dans les cas de greffes intralamellaires bilatérales dont les manifestations eurent lieu entre 5 et 12 jours.

Cependant, il faut relever que la réaction constatée par BABEL et BOURQUIN était plus violente que celle des réactions de nos expériences, ceci surtout parce qu'ils utilisèrent une cornée différente, biologiquement parlant, c'est-à-dire une hétérogreffe, alors que dans nos expériences, on n'utilise que des homogreffes.

Comme on l'a noté plus haut, dans les séries d'homogreffes bilatérales faites au cours de la même opération, les études histologiques ont mis en évidence une active infiltration de la cornée de l'hôte et du greffon, avec une circulation sanguine active dans les vaisseaux. Dans cette série, la cornée de l'hôte dans laquelle le greffon a été placé, était aussi plus épaisse que le reste de la cornée, bien que les

différentes couches cornéennes ne pouvaient plus être discernées.

8. Réaction après ablation de l'épithélium (greffe intralamellaire bilatérale).

La réaction de l'épithélium fut la plus significative de cette série. L'action de l'épithélium est, dans une large mesure, plus active que celle du parenchyme. Il contient une plus grande concentration d'acide ascorbique, de glutathion, de fer, de cuivre, de manganèse et de zinc, que le parenchyme. (PATON). Les études faites par BESSEY et LONG (8) montrent que le phosphore et la riboflavine de la cornée sont pour une grande part concentrés dans l'épithélium. Il y a aussi une plus grande concentration de nucléoprotéine qui est due au plus grand nombre de cellules. Par abrasion de l'épithélium de la cornée (selon la même technique qu'une kératectomie), et en greffant ensuite les deux yeux en même temps, il ne se produit absolument aucune réaction dans les yeux des lapins; pas d'infiltration des vaisseaux, pas de trouble de la greffe. Les coupes microscopiques étaient absolument négatives. Il n'y avait plus aucune trace des greffes. Pouvons-nous formuler l'hypothèse que l'épithélium est le composant actif de la cornée, la seule partie de la cornée capable d'amener une réaction allergique ? Tout le reste de la cornée est-il donc inerte du point de vue immunologique ?

9. Greffes de cornée sur la peau.

BILLINGHAM et BOSWELL (10) en 1953, publièrent un rapport de leurs expériences concernant les greffes de l'épithélium et du parenchyme de la cornée sur la peau du lapin. On rase les poils sur un certain espace de la poitrine de l'animal et des greffes de parenchyme et d'épithélium de cornée furent faites sur cet espace rasé. Leur première série de greffes demeurèrent viables 18 jours. Le tissu parenchymateux ne proliféra pas, mais l'épithélium augmenta de 50 fois son volume. Puis ils firent une seconde série de greffes aux mêmes animaux. Cette fois-ci, ils constatèrent que le tissu cornéen se nécrotisa en 7 jours. Selon eux, cela tend à prouver que la cornée est un tissu antigéniquement efficace, aussi efficace que n'importe quel autre tissu, et qu'elle peut produire des réactions immunologiques actives.

Puisque la quantité de tissu du parenchyme cornéen relativement minime, transplantée sur un espace mis à vif de la poitrine du lapin, ne prolifère pas, alors que l'épithélium augmente jusqu'à 50 fois, il faut admettre que c'est l'épithélium qui produit la réaction immunologique (p. 104).

Les greffes de l'épithélium seul sont capables de provoquer une réaction immunologique et dont elles-mêmes peuvent être atteintes.

Ils tirèrent aussi la conclusion que tant que la cornée est avasculaire, l'immunité due à la transplantation est inefficace. Nos expériences prouvent qu'une réaction immunologique peut se produire dans la cornée, et que la cornée peut provoquer des réactions immunologiques et en être atteinte en dépit du fait qu'elle est un tissu avasculaire à l'état normal. Naturellement, une cornée traumatisée ou pathologique présente d'autres conditions et nous ne pouvons pas entièrement prévoir la réaction d'une cornée malade. Dans certaines conditions, les chances de réussite sont cependant sûrement moindres (par exemple la cornée traumatisée par des brûlures chimiques). Peut-être est-il possible que certaines catégories de blessures favorisent le mécanisme des réactions immunologiques d'une manière non spécifique. Il n'est pas absurde de suggérer que le mécanisme de "stress" joue aussi pour les yeux. Il est aussi possible que des anti-corps non spécifiques soient le résultat d'une brûlure de la cornée et qu'ils agissent de façon contraire sur les nouvelles greffes.

10. Conservation de la cornée et réaction immunologique.

Le problème de la conservation de la cornée, et la durée pendant laquelle on devrait la conserver, est peut-être en relation directe avec cette réaction immunologique. FRANCESCHETTI (21) utilise ses cornées aussitôt que possible. LOHLEIN (24) les conserve au moins 24 heures. Pour FILATOV (16) elles doivent être réfrigérées pendant quelques jours. PATON (31) conserve ses cornées 2 à 5 jours et constate souvent à la suite de cette conservation, l'absence de la couche épithéliale. L'épithélium ne garde sa viabilité que 24 heures, pas plus. PATON (31) constate aussi qu'en conservant quelque temps les cornées, il obtient une diminution des réactions allergiques ce qui peut être expliqué par la perte de son identité biologique, ou par la destruction des protéines et la libération de produits semblables aux histamines.

Est-ce là la clé de la réussite dans les greffes de cornée ? S'il est vrai que l'épithélium est responsable de la réaction immunologique dans les greffes de cornée et si les effets allergiques de l'épithélium peuvent être diminués par la conservation du greffon pendant plus de 24 heures, ceci contribue peut-être, du moins en partie, à la réussite des greffes de cornée.

On peut se demander si le fait de conserver l'oeil entier ou seulement le greffon cornéen pris sur le cadavre, joue un rôle.

Enfin, il est intéressant de remarquer que, dans les observations d'OWEN(30), les chances de succès diminuent à chaque nouvelle greffe sur le même oeil. On

peut considérer cela comme une preuve d'une réaction immunologique.

Postulat de MEDAWAR

Si nous examinons, une fois de plus, les principes de Medawar (27), (voir l'introduction) lorsqu'il explique la réussite des greffes de cornée, nous pouvons tirer maintenant certaines conclusions basées sur notre étude. Il est évident que la quantité de cornée étrangère est suffisamment grande pour provoquer une réaction immunologique chez l'hôte. De même nous ne pouvons pas dire que les homogreffes de cornée sont incapables de provoquer une réaction immunologique.

Ainsi tombent les propositions 1 à 3 de Medawar.

De même nous pouvons éliminer la proposition 5 disant que le tissu cornéen est différent de tous les autres tissus du corps, et qu'il ne peut pas provoquer d'antigènes.

Il vaut probablement mieux employer l'expression de "position spéciale" de la greffe de cornée, car tout en n'étant pas vascularisée elle peut produire une réaction immunologique, réaction qui survient lentement, ou plutôt avec un effet quantitativement diminué (prop. 4). La faiblesse de l'immunisation (telle qu'elle est énoncée sous 2) est probablement due également à ce manque de vaisseaux des tissus cornéens.

Cette réaction immunologique est probablement une sensibilisation tissulaire à la fois générale et locale. Dans nos expériences, lorsqu'une seconde greffe fut pratiquée sur un oeil qui avait déjà été opéré 5 jours auparavant, il y eut toujours une réaction immunologique. Dans les yeux qui avaient été greffés auparavant selon la technique des greffes pénétrantes partielles, le fait de les greffer ensuite selon la technique des greffes intralamellaires, amène une très forte réponse immunologique. La corrélation entre ces constatations et celles qui ont précédé (OWEN et les autres) au sujet de la diminution du pourcentage de réussite après une seconde ou une troisième greffe est bien évidente. Les facteurs qui entrent en jeu sont probablement une sensibilisation locale du tissu et une réaction de défense générale de l'organisme contre le tissu étranger. Les greffes de cornée sur la peau donne une preuve suffisante qu'un tel mécanisme est possible.

VI. RESUME

Une technique décrite déjà précédemment par BABEL et BOURQUIN, pour pratiquer des greffes intralamellaires de tissu cornéen (technique qu'ils avaient utilisée pour la greffe intralamellaire de tissus hétérogènes) fut employée sur des lapins - dans le but de rechercher si une réaction immunologique pouvait survenir à la suite d'une greffe de cornée. Cette technique a l'avantage d'être relativement simple à pratiquer en comparaison de celle de la greffe pénétrante partielle; elle élimine également les complications (surtout l'infection, qui est des plus communes dans les opérations sur des yeux de lapins) et les effets mécaniques de trauma.

Dans ces expériences, l'auteur a observé que

- 1) les yeux de lapin (les 2 yeux du même lapin greffés en même temps) montrent une forte réaction de défense contre le greffon caractérisée par le gonflement du greffon, par l'opacification du greffon, et par l'infiltration de vaisseaux sanguins, localisée à l'endroit de la greffe.

Cette réaction survient entre le 5ème et le 12ème jour après l'opération.

- 2) les yeux de lapin dont la cornée a été greffée de la même manière que sous chiffre 1) mais dont on avait enlevé l'épithélium en la grattant avec un scarificateur, ne manifestèrent aucune réaction ni initiale, ni tardive.

L'auteur estime que ces résultats constituent une preuve qu'une réaction immunologique existe vraiment dans la cornée; c'est-à-dire que le tissu cornéen peut faire appel à une réaction pour se protéger contre le tissu étranger.

Les résultats de BILLINGHAM et de BOSWELL sont donc confirmés ici; on peut en conclure que l'épithélium est la partie sensibilisatrice et antigéniquement efficace de la cornée.

Espérons que ces constatations sur les réactions immunologiques des greffes de cornée chez le lapin, auront dans un proche avenir une explication pratique dans la chirurgie des greffes de cornées humaines.

VI. SUMMARY

A technique previously described by BABEL and BOURQUIN, for intralamellar grafts of corneal tissue, (used by them for intralamellar grafting of heterographic tissue) was utilised (in rabbits) in an attempt to prove or disprove an immunity response as a result of corneal grafting. This technique has the advantages of being relatively simple to perform in comparison to the partial penetrating graft, free of complications (principally infection, which is a common offender in rabbit eye surgery), and free of the mechanical effects of trauma.

The author in this series of grafts, presents the following findings :

1. Rabbit eyes (both eyes in the same rabbit grafted at the same time) had a strong defense reaction to the grafted cornea, characterised by swelling of the graft, opacities of the graft, and infiltration of blood vessels through the host cornea to the graft. This reaction occurred between the 5-12 day post-operatively.
2. Rabbit eyes grafted with cornea in the same manner as 1. above, but with the epithelial layer removed by scraping with a Pautique blade, showed no reactions whatsoever, either initially or tardively.

These results are taken as proof by the author that an immunity reaction does exist in the cornea; that is to say that corneal tissue can evoke a protective reaction to the foreign tissue. The results also of Billingham and Boswell are herein confirmed and it is concluded that the epithelium is the sensitizing or antigenically effective part of the cornea.

Let us hope that these immunological considerations of corneal grafting in rabbits will in the near future have a positive application in human corneal graft surgery.

BIBLIOGRAPHIE *

1. Adler, F.H. : Physiology of the Eye, Clinical Application, The C. V. Mosby Co. St. Louis, 37-39, 65-73 (1950) cité par Paton, R.T. (31) 37-39.
2. Arruga, H. : El Injerto de cornea de la cadaver, Trabajo presentado a la XIX Asomolea se le Sociedad Oftalmogica Hispano-Americana, Madrid 1941
3. Babel, J. : Le sort des greffons cornéens transplantés, OPTHALMOLOGICA 109 : 1-18 (1945).
4. Babel, J. : Note sur la transplantation hétéroplastique intracornéenne de la cornée et de sclérotique sur l'animal sensibilité aux protéines hétérogènes ANN. D'OCUL. CLXXXVIII : 22-26 (1955).
5. Babel, J. et Bourquin J.B. : Note sur la transplantation intracornéenne de fragments de sclérotique chez l'animal, OPTHALMOLOGICA, 129:224-230 (1955)
6. Babel, J. and Bourquin J.B. : Experimental research with corneal heterografty BRIT.J. OPTHAL., 36 : 529 , (1952).
7. Babel J. et Bourquin J.B. : Nouvelles recherches expérimentales sur les hétéogreffes de cornée, BULL. et MEM. de l'AC. SOC. FR. D'OPHTH. 360-370 (1952).
8. Bessey, O.A. and Long O.H. : Factors influencing the riboflavin content of the cornea, J. BIOL. CHEM. 155 : 365-643 (1944) cité par Paton R.T. (31)
9. Bietti, G.B. : Annual congress, ophthalmological Society of United Kingdom II, Discussion; corneal grafting, TR. OPH. SOC. U. KINGDOM 69:71-75 (1949)
10. Billingham, R.E. and Boswell, T. : Studies in the problem of corneal homografts, PROCEEDINGS OF THE ROYAL SOCIETY, 392 (1953).
11. Binder H.F., Binder R.F. : Experiments on plexiglass corneal implants, AMER. J. OPTH. 41 : 793 (1956).
12. Castroviejo, R. : Indications and contraindications for Keratoplasty and keratectomies, AMER. J. OPTH., 29 : 1081-1088 (1946)

* R. Towley Paton (37) dans son ouvrage "Keratoplasty", et Paufigue, Sourdille et Offret dans "Les greffes de la cornée" présentent tous deux une bibliographie très complète; c'est pourquoi nous ne mentionnons ici que les ouvrages et articles que nous avons réellement utilisés.

13. Choyce D. P. : Successful transplantation of human and cat corneal tissue into rabbit cornea, *BRIT. J. OPHTHAL.* 36 : 537 (1952).
14. Filatov, V. P. : Transplantation of the cornea, *ARCH. OPHTH.* 13:321-347(1935).
15. Filatov, V. P. : La cornée de cadavre comme matériel de transplantation, *ANN. d'OCUL.*, 171 : 721-734 (1934).
16. Filatov, V. P. : Transplantation of the cornea, *ARCH. OPHTH.*, 13:321-347 (1935).
17. Filatov, V. O. : Concerning problems of complete corneal transplantation, *VESTNIK OFTAL.* 30:534 (1913) cité par Filatov V. P. (19)
18. Filatov V. P. : Zur Technik der partiellen durchgreifenden Keratoplastik, *Z. Augen Keilk*, 65 : 147 - 150 (1928).
19. Filatov, V. P. : Transplantation of the cornea from preserved cadavers eyes, *LANCET*, 1 : 1395 - 1997 (1937).
20. Frieberg T. : Ein Fall von Hornhauttransplantation mit ungewöhnlichen Verlauf vielleicht einfolge von anaphylaxiereaktion, *KLIN. MONATSBLAT. AUGENH.* 52 : 436 - 441 (1914) cité par Paton, R. Townley (37) p. 32, 52.
21. Franceschetti A. et Bischler V. : le pronostic des greffes cornéennes, *OPHTHALMOLOGICA*, 118 : 909-923 (1949).
22. Herrmann H. et Hickmann F. H. : Studies on the physiology, biochemistry, and cytopathology of the cornea in relation to injury by mustard gas and allied toxic agents VII The Adhesion of epithelium to stroma, in the cornea, *BULL. JOHNS HOPKINS HOSP.* 82 : 182-207 (1948), cité par Paton, R. Townley (37) p. 45.
23. Krawicz T. : The reticulo-endothelial system of the cornea, *BRIT. J. OPHTH.* 31 : 421 - 423 (1947).
24. Löhlein W. Keratoplastik, Inthiel, R. Ed. : *OPHTHALMOLOGISCHE OPERATIONSLEHRE*, Lieferung 1, Heorg Thieme Verlag, Leipzig, 1942, 249-298 (1942) cité par Paton, R. Townley, p. 33.
25. Maumenee, A. E. and Kornbluth, W. : Physiopathology of corneal Transplants, *TRANS. AMER. Acad. of Ophth. and Otorhinolaryng.* 331 (1947).
26. Miescher A. : Experimentalle Untersuchungen zur Pathogenese des Sympathischen *OPHTHALMIE*, *OPHTHALMOLOGICA*, 130:137 (1955)
27. Medawar P. B. : *Brit. J.* : Immunity to homologues grafted skin *EXP. PATH.* 29, 58, 67-68 (1948).
28. Morone, Giulio : Sull'impiego di tessuti liofilizati in ottalmologia. *RASSAGNA ITALIANA D'OTTALMOLOGIA*, 25 : 3 (1956).

29. Owens W. C. Frank J. Leahey E. Messier P. E. Scheie Hc. , Vincent B. R. , Wadsworth, J. A. C. and Standbury F. C. SYNPOSIUM : Corneal transplantation v. results AM. J. OPHTH. 31 : 1394-1399 (1948).
30. Owens, W. C. et al. : Symposium : Corneal transplantation, TRANS. AMER. ACAD. O. and O., 52 : 341-346, (1947).
31. Paton, R. Townley : KERATOPLASTY, Mc. Graw, Hill, New York, 36-43, 44-50, 57-109, 113-122 (1955).
32. Paufigue, L. Sourdille, G. P. et Offret G. : Les greffes de la cornée (kératoplasties) Masson et Cie, Paris, p. 8-10, 14-19, 70-74, 184-197 (1948)
33. Pirie A. : Ascorbic acid content of cornea, BIOCHEM. J. 40 : 96-100 (1946).
34. Sédan-Bauby, S. Sédan et Payan H. : Devenir Histologique des cornées conservées en glacière, aux fins de kératoplastie, en fonction du milieu de leur conservation, ANN. d'OCUL. 182 : 364-377 (1949).
35. Tauber, F. W. and Krauss, A. C. : The role of iron, copper, zinc and manganese in the metabolism of ocular tissues of the eye, AM. J. OPHTH. 26 : 260-266 (1943)
36. Teng C. C. et Katzin H. M. : The basement membrane of the corneal epithelium, a preliminary report, AM. J. OPHTH. 36 : 395-400 (1953).

